

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS


IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Nitroglycerin spray

Patent Number: DE3246081
Publication date: 1984-06-14
Inventor(s): BURGHART KURT (DE)
Applicant(s): POHL BOSKAMP GMBH CHEM PHARMA (DE)
Requested Patent: ☐ DE3246081
Application Number: DE19823246081 19821213
Priority Number(s): DE19823246081 19821213
IPC Classification: A61K31/21; A61K9/12
EC Classification: A61K9/00M20B, A61K31/21
Equivalents:

Abstract

Nitroglycerine spray composed of nitroglycerin, neutral oil, propellant gas and optionally customary additives is characterised in that it contains 60 to 95% by weight of propellant gas. The increase in the propellant gas content compared with known nitroglycerin sprays completely unexpectedly results in a considerable increase in the bioavailability of the nitroglycerin. 

Data supplied from the esp@cenet database - I2



DEUTSCHES
PATENTAMT

②1 Aktenzeichen: P 32 46 081.3
②2 Anmeldetag: 13. 12. 82
④3 Offenlegungstag: 14. 6. 84

DE 3246081 A1

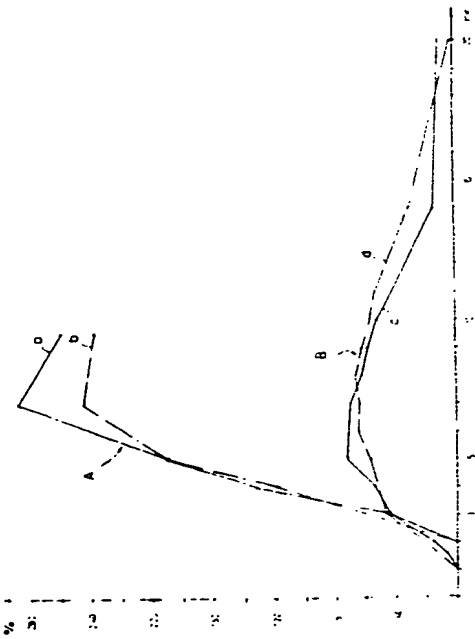
⑦1 Anmelder:
G. Pohl-Boskamp GmbH & Co
Chemisch-pharmazeutische Fabrik, 2214
Hohenlockstedt, DE

⑦2 Erfinder:
Burghart, Kurt, 2211 Rosdorf, DE

Handwritten signature: Kurt Burghart

⑤4 Nitroglycerin-Spray

Nitroglycerin-Spray aus Nitroglycerin, Neutralöl, Treibgas und gegebenenfalls üblichen Zusätzen, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er 60 bis 95 Gew.-% Treibgas enthält. Durch den gegenüber bekannten Nitroglycerin-Sprays erhöhten Treibgasgehalt wird die Bioverfügbarkeit des Nitroglycerins völlig unerwartet in erheblichem Ausmaß gesteigert.



ORIGINAL INSPECTED

DE 3246081 A1

DR. J.-D. FRHR. VON LEXKÜLL
DR. ULRICH GRAF STOLBERG
DIPL.-ING. JURGEN SUCHANKE
DIPL.-ING. ARNOLD HUBER
DR. ALLARD VON KAMEKE
DR. KARL-HEINZ SCHULMEYER

G. Pohl-Boskamp
GmbH & Co.
Chemisch-pharmazeutische Fabrik
2214 Hohenlockstedt

(19256/KA/JÜ/wo)

Dezember 1982

Nitroglycerin-Spray

Patentansprüche

1. Nitroglycerin-Spray, der aus Nitroglycerin, Neutralöl, Treibgas und ggf. üblichen Zusätzen wie Ether und Geschmacksstoffen besteht, dadurch gekennzeichnet, daß er 60 bis 95 Gew.% Treibgas enthält.
2. Nitroglycerin-Spray nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er 80 bis 85 Gew.% Treibgas enthält.

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Nitroglycerin-Spray mit hohem Treibgasanteil.

10

Bekannte Nitroglycerin-Sprays bestehen im wesentlichen aus Nitroglycerin, Paraffinum subliquidum, Neutralöl und Treibgas, wobei der Paraffinanteil auch durch Neutralöl ersetzt sein kann. Darüber hinaus enthalten diese Sprays gewöhnlich Ether und Geschmacksstoffe wie Pfefferminzöl und Menthol. Der Treibgasanteil bei diesen bekannten Nitroglycerin-Sprays beträgt etwa 55 bis 58 %, kann allerdings auch geringer sein. Höhere Treibgasanteile sind bisher nicht verwendet worden. So besteht ein bekannter Nitroglycerin-Spray aus etwa 0,9 Gew.% Nitroglycerin, 27 Gew.% Neutralöl, 12,4 Gew.% Paraffinum subliquidum, 2,2 Gew.% Ether, 0,5 Gew.% Geschmacksstoffe und 57 Gew.% Treibgas. Ein anderer bekannter Spray, der kein Paraffinum subliquidum, aber dafür einen erhöhten Neutralölanteil enthält, besitzt einen Treibgasgehalt von 56,5 Gew.%.
.

Derartige Nitroglycerin-Sprays werden als Dosier-Aerosol sublingual angewandt, d. h. sie werden in den Mund gesprüht. Die Ausbringungsmenge kann dabei 25 bis 100 mg und vorzugsweise 50 mg/Sprühstoß betragen, so daß pro Sprühstoß etwa 0,1 bis 0,6 mg Nitroglycerin und vorzugsweise etwa 0,4 mg Nitroglycerin verabreicht werden. Das Nitroglycerin wird direkt in der Mundhöhle resorbiert, so daß der Magen-Darm-Kanal umgangen wird.

Es wurde nun aber überraschend festgestellt, daß die Bioverfügbarkeit des in der zuvor beschriebenen Weise verabreichten Nitroglycerins um 200 bis 300 % und mehr gesteigert werden kann, wenn man den Treibgasanteil zu
5 Lasten des Neutralöls und ggf. des Paraffins erhöht.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend ein Nitroglycerin-Spray, der aus Nitroglycerin, Neutralöl, Treibgas und ggf. üblichen Zusätzen wie Ether und Geschmacksstoffen besteht, welcher dadurch gekennzeichnet ist,
10 daß er 60 bis 95 Gew.% Treibgas enthält.

Beim erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Spray handelt es sich um ein Nitroglycerin-Dosier-Aerosol, bei dem das
15 Nitroglycerin in einer öligen Lösung mit einem Treibgasanteil von 60 bis 95 Gew.% vorliegt. Als Öle (Neutralöle) können alle fetten Öle verwendet werden. Bevorzugt werden jedoch synthetische Triglyceride, deren Fettsäureanteil aus gesättigten C_8 - C_{12} -Fettsäuren besteht.
20 Diese Triglyceride werden auch als Miglyol-Typen bezeichnet. Es können aber auch natürliche Öle eingesetzt werden, wobei allerdings solche Öle bevorzugt sind, die möglichst wenig ungesättigte Fettsäuren enthalten. Dies kann bei Ölen, die einen hohen Gehalt an ungesättigten
25 Fettsäuren besitzen, durch Hydrierung erreicht werden. Der Anteil des Neutralöls im erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Spray kann 3 bis 40 Gew.% betragen, liegt aber gewöhnlich bei 10 bis 20 Gew.%. Bevorzugt sind Neutralölmengen von etwa 15 Gew.%.

30

Als Treibgas können alle üblichen und physiologisch unbedenklichen Treibgase verwendet werden. Diese sind dem Fachmann wohl bekannt. Als Beispiele seien Dichlorodifluoromethan und Dichlorotetrafluoroethan genannt. Der
35 Treibgasanteil kann erfindungsgemäß 60 bis 95 Gew.%

betragen, liegt aber üblicherweise bei 70 bis 95 Gew.%. Besonders bevorzugt sind Treibgasanteile von 80 bis 85 Gew.% wie z. B. 82 Gew.%.

- 5 Der Nitroglycerinanteil im erfindungsgemäßen Spray kann variieren, liegt aber gewöhnlich zwischen 0,1 bis 2 Gew.%. Bevorzugt sind Nitroglyceringehalte von 0,6 bis 0,8 Gew.% wie z.B. 0,7 Gew.%.
- 10 Außer den zuvor genannten Hauptbestandteilen kann der erfindungsgemäße Nitroglycerin-Spray übliche Zusätze wie Ether und Geschmacksstoffe enthalten. Der Ether dient dabei im wesentlichen dazu, den Spray gegen Verunreinigungen zu schützen, d. h. ihn keimfrei zu halten.
- 15 Als Geschmacksstoffe werden beispielsweise gern Pfefferminzöl und Menthol verwendet, um dem Spray den bekannten erfrischenden Geschmack zu verleihen. Der Etheranteil liegt im allgemeinen bei etwa 1 bis 3 Gew.%, während die Geschmacksstoffe in einer Menge von etwa 0,1 bis 1 Gew.% und vorzugsweise 0,4 bis 20 0,6 Gew.% zugesetzt werden.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Sprays erfolgt in der Weise, daß eine Lösung von Nitro-
- 25 glycerin in Neutralöl mit den übrigen Bestandteilen versetzt und vermischt wird und dann in Spraydosen abgefüllt wird. Üblicherweise geht man dabei von einer konzentrierten Lösung von Nitroglycerin in Neutralöl aus, die man durch weiteren Zusatz von Neutralöl auf
 - 30 die gewünschte Nitroglycerinkonzentration einstellt. Die so erhaltene Zusammensetzung wird dann in Spraydosen eingebracht. Anschließend werden die Spraydosen verschlossen und über das Ventil mit Treibgas aufgefüllt. Wie bereits erwähnt, betragen die Ausbringungsmengen
 - 35 bei Anwendung des so hergestellten und abgefüllten

Sprays je Sprühstoß etwa 25 bis 100 mg und vorzugsweise 50 mg.

Im folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen
5 näher erläutert werden.

Beispiel 1

10 Es wurde ein Nitroglycerin-Spray mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

0,7 Gew.% Nitroglycerin
15,0 Gew.% Neutralöl (synthetisches Triglycerid
15 von C₈-C₁₂-Fettsäuren)
1,8 Gew.% Ether
0,4 Gew.% Geschmacksstoffe (Pfefferminzöl und Menthol im Gew.-Verh.-
von 11:1)
20 82,1 Gew.% Treibgas (Dichlorotetrafluoromethan
und Dichlorodifluoromethan im
Gew.-Verh. von 3:2)

Das so hergestellte Spray wurde bei drei Versuchspersonen zur Anwendung gebracht. Es wurde jeweils eine
25 Mundsprüfung (1 Sprühstoß) durchgeführt und anschließend die Nitroglycerinkonzentration im Blutplasma gemessen, indem nach bestimmten Zeiten Proben entnommen wurden. Zum Vergleich wurden diese Versuche mit den
30 gleichen Versuchspersonen unter Verwendung eines im Handel befindlichen Nitroglycerin-Sprays durchgeführt, der die oben angegebene Zusammensetzung besaß (0,9 Gew.% Nitroglycerin, 27 Gew.% Neutralöl, 12,4 Gew.% Paraffinum subliquidum, 2,2 Gew.% Ether, 0,5 Gew.% Geschmacksstoffe und 57,0 Gew.% Treibgas. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten.
35

Versuchsperson 1Erfindungsgemäßer
SprayBekannter
SprayZeit Plasmakonz.
(min) (ng/ml)Zeit Plasmakonz.
(min) (ng/ml)

0	
0,6	0,37
1,2	0,4
2,2	0,75
3,2	2,26
4,2	1,62
5,2	1,95
9,9	1,99
15,0	0,88
19,7	0,41
30	0,068

0	
0,5	
1	
2	
3	0,22
4	0,4
5	0,4
10	0,37
19,8	
30	

13.1.02

3246081

Versuchsperson 2Erfindungsgemäßer
SprayZeit Plasmakonz.
(min) (ng/ml)

0	
0,5	
1,1	
2,2	0,98
6,5	1,62
8,7	1,02
10,2	1,59
14,8	0,62
19,9	0,2

Bekannter
SprayZeit Plasmakonz.
(min) (ng/ml)

0	
0,5	
1,05	
2,0	0,79
3,0	0,86
4,0	0,37
5,2	0,45
9,8	0,86
19,9	0,055

Versuchsperson 3Erfindungsgemäßer
SprayBekannter
SprayZeit Plasmakonz.
(min) (ng/ml)Zeit Plasmakonz.
(min) (ng/ml)

0	
0,6	
1,1	
2,0	0,16
3,0	0,82
4,0	1,35
5,0	1,1
10,0	1,44
15,0	0,81
19,6	0,37
30,4	0,048

0	
0,5	
1,0	
2,0	0,15
3,0	0,39
4,0	0,49
5,0	0,59
10,2	0,7
19,5	0,071
30	

Die obigen Versuchsergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße Nitroglycerin-Spray zu einer erheblichen Steigerung der Resorption des Nitroglycerins führt, d.h. die Nitroglycerinkonzentration im Blutplasma ist
5 200 bis 500 % höher als bei Verwendung des bekannten Nitroglycerin-Sprays.

Beispiel 2

10 Die in Beispiel 1 verwendeten Nitroglycerin-Sprays wurden für einen weiteren Versuch zur Bestimmung der Venenkapazität verwendet. Bei diesem Versuch wurden jeweils die Mittelfinger der rechten und linken Hand einer Versuchsperson mit einem bestimmten Druck abgebunden.
15 Nach Applikation des Nitroglycerin-Sprays wurde die Volumenzunahme des abgebundenen Fingerteils laufend bestimmt. Die so erhaltenen Werte wurden umgerechnet in das entsprechende Venenvolumen. Die mit dem erfindungsgemäßen und dem bekannten Nitroglycerin-Spray bei der
20 gleichen Versuchsperson erhaltenen Ergebnisse sind in der Zeichnung dargestellt, in der die prozentuale Volumenzunahme der Venen (Venenkapazität) gegen die Zeit aufgetragen ist. Dabei betreffen die Kurven A (a = rechter Mittelfinger, b = linker Mittelfinger) den erfindungsgemäßen Spray und die Kurven B (c = rechter Mittel-
25 finger, b = linker Mittelfinger) den bekannten Spray.

Der oben beschriebene Versuch beruht auf der bekannten Tatsache, daß Nitroglycerin zu einer Erweiterung der
30 Venen führt. Dabei hängt der Grad der Venenerweiterung (Venenkapazität) von der Konzentration des Nitroglycerins im Blutplasma ab. Wie die in Figur 1 dargestellten Versuchsergebnisse deutlich belegen, führt die Anwen-
35 dung des erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Sprays im Vergleich zum bekannten Nitroglycerin-Spray zu einer 300 bis 400 % größeren Steigerung der Venenkapazität.

Die aufgrund der vorangegangenen Beispiele erwiesene verbesserte Bioverfügbarkeit des Nitroglycerins im erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Spray ist für den Fachmann völlig unerwartet und insbesondere hinsichtlich
5 der Größenordnung überraschend.

KA/lü/wo

011

-11-

Nummer:

32 46 081

Int. Cl.3:

A 61 K 31/21

Anmeldetag:

13. Dezember 1982

Offenlegungstag:

14. Juni 1984

